



Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. **Kompleksowa terapia hormonalna u kobiet z trądzikiem** – 2011

Complex hormonal therapy in women with acne – recommendations of the Polish Gynecologic Society Expert Panel – 2011

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

prof. dr hab. n. med. Ryszard Poręba
– Tychy

prof. dr hab. n. med. Romuald Dębski
– Warszawa

prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski
– Lublin

prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski
– Lublin

prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński
– Łódź

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Stachowiak
– Łódź

dokonał przeglądu aktualnego piśmiennictwa przedmiotu dotyczącego kompleksowego zastosowania terapii hormonalnej u kobiet z trądzikiem, koncentrując się przede wszystkim na praktycznych aspektach zastosowania tej terapii w świetle obecnego stanu wiedzy.

Trądzik pospolity (łac. *acne vulgaris*), przewlekła dermatoza – choroba mieszków włosowych i gruczołów łojowych, która w swych zaawansowanych postaciach powoduje powstawanie trwałych, szpecących blizn na skórze oraz znacznie pogarsza jakość życia kobiet, jest najczęstszym problemem dermatologicznym pacjentek w wieku rozrodczym, głównej rzeszy kobiet odwiedzającej gabinety ginekologiczne.

Etiopatogeneza trądziku

Wg aktualnych poglądów dotyczących etiopatogenezy trądziku, na rozwój tego schorzenia ma wpływ szereg różnych czynników, w tym:

- 1) kolonizacja bakteryjna mikrozaskórników bakteriami beztlenowymi (*Propionibacterium acnes*),
- 2) powstanie miejscowej reakcji zapalnej (cytokiny – np. IL-1, TNF- α),
- 3) czynniki genetyczne (prawdopodobnie dziedziczenie wielogenowe lub autosomalne dominujące z różną penetracją genu),
- 4) czynniki środowiskowe (warunki klimatyczne – pory roku, strefy klimatyczne, urbanizacja, dieta – żywność insulinitropowa, zwłaszcza mleko i węglowodany o wysokim indeksie glikemicznym, palenie tytoniu) oraz
- 5) zaburzenia hormonalne [1-7].

Trądzik a czynniki hormonalne

W tej wieloczynnikowej patogenezie trądziku czynniki hormonalne odgrywają istotną rolę, wpływając (przede wszystkim) na początkową fazę rozwoju zmian trądzikowych, gdzie ważną rolę odgrywa nadreaktywność gruczołów łojowych skóry.

Aktywność aparatu mieszkowo-łojowego jest regulowana przede wszystkim przez hormony płciowe:

- (przede wszystkim) **androgeny**, które na drodze pośredniej i bezpośredniej stymulują proliferację keratynocytów, wielkość gruczołów łojowych oraz wydzielanie łoju. Głównym źródłem androgenów u kobiet są kora nadnerczy i jajniki. Gruczoły łojowe mają na powierzchni komórki receptory dla androgenów.

W etiopatogenezie trądziku główną rolę odgrywa pochodna testosteronu, 5- α -dihydrotestosteron (DHT), który powstaje z testosteronu pod wpływem enzymu – 5- α -reduktazy. DHT zwiększa m.in. wydzielanie cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, TNF- α) przez sebocyty [8]. Wyróżnia się dwa typy 5- α -reduktazy: typ I (OUN, wykazuje aktywność w gruczołach łojowych i wątrobie) i typ II (wątroba, narządy płciowe, działa w obrębie mieszków włosowych skóry owłosionej głowy, brody i klatki piersiowej) [9, 10]. U kobiet głównym prekursorem DHT jest androstendion, który może być przekształcany za pomocą 5- α -reduktazy w 5- α -androstendion, stanowiący prekursor DHT, lub za pomocą dehydrogenazy 17- β -hydroksysteroidowej w testosteron, z którego może powstać DHT (pod wpływem 5- α -reduktazy). Na aktywność testosteronu i DHT wpływa także stężenie białek transportujących w surowicy krwi. Im większe stężenie białek wiążących hormony (np. SHBG), tym mniejsza ich aktywność biologiczna [11].

U kobiet z trądzikiem średnie stężenia androgenów są znacznie wyższe. W trądziku dochodzi do zwiększenia aktywności 5- α -reduktazy i dehydrogenazy 17- β -hydroksysteroidowej w naskórku i mieszkach włosowych. Obserwuje się też wzmożoną reakcję gruczołów łojowych na fizjologiczne stężenia androgenów [12].

- (oraz **estrogeny**, które hamują produkcję androgenów (i tym samym łój) w mechanizmie ośrodkowym, poprzez oś sprzężenia zwrotnego. Wywołują również efekt miejscowy – zmniejszają sekrecję łój, bezpośrednio działając na podjednostki α i β receptorów estrogenowych (ER), które znajdują się w gruczołach łojowych mieszków włosowych [13, 14].

Rola gestagenów nie jest jednoznaczna. Naturalny progesteron w warunkach fizjologicznych nie nasila łojotoku, jednak jego syntetyczne odpowiedniki mają działanie pobudzające wydzielanie łój [11].

Również inne hormony mają wpływ na aparat mieszkowo-łojowy, np. ACTH (co tłumaczy wzrost wydzielania łój i tym samym nasilenie trądziku w sytuacjach stresowych, gdzie dochodzi do wzrostu poziomu ACTH). Nasilone wydzielanie łój mogą powodować inne hormony, w tym insulina, hydrokortyzon, hormon wzrostu, insulinopodobny czynnik wzrostu, TSH, CRH oraz substancja P. Wykazano również, że sebocyty posiadają jądrowe receptory dla hormonów tarczycy [12, 15-17].

Najczęstszą endokrynopatią związaną z występowaniem trądziku u kobiet jest hiperandrogenizm. Występuje on u ok. 7% kobiet w wieku rozrodczym [18, 19]. Kliniczny obraz hiperandrogenizmu kobiecego to, poza trądzikiem, również nieregularne miesiączkowanie, otyłość brzuszna, hirsutyzm, łysienie androgenowe, rogowacenie czarne, zmniejszona płodność, obniżone *libido*, przerost łechtaczki, obniżony tonu głosu (powyższe objawy występują w różnej konfiguracji i mają różne nasilenie u danej kobiety).

Hiperandrogenizm obejmuje szereg jednostek klinicznych, do których należą PCOS, hirsutyzm idiopatyczny, zespół HA-IRAN (*hyperandrogenic insulin-resistant acanthosis nigricans*), CAH (*21-hydroxylase-deficient classic adrenal hyperplasia*), NCAH (*21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia*) i ASN (*androgen-secreting neoplasms*) [20].

Leczenie hormonalne trądziku

Leczenie hormonalne trądziku jest wskazane u pacjentek z łojotokiem, łysieniem androgenowym, zespołem SAHA (łojotok/trądzik/hirsutyzm/łysienie) oraz w wypadkach późno pojawiającego się trądziku (*late onset acne*). Inne cechy wskazujące na istotną rolę zaburzeń hormonalnych w patomechanizmie trądziku u kobiet – i co za tym idzie na celowość włączenia leczenia hormonalnego to: oporność na standardowe metody leczenia, trądzik związany z hirsutyzmem i nieregularnymi miesiączkami (np. w PCOS), nawrót choroby po leczeniu izotretynoiną [22]. Współpraca na linii ginekolog-endokrynolog-dermatolog jest w tych przypadkach jak najbardziej wskazana.

W leczeniu hormonalnym trądziku stosowane są:

- 1) antyandrogeny (spironolakton, flutamid, progestageny antyandrogenne – np. dezogestrel, drospirenon, octan cyproteronu, octan chlormadinonu) oraz
- 2) środki blokujące produkcję androgenów jajnikowych i/lub nadnerczowych (estrogeny, octan cyproteronu, agoniości hormonu uwalniającego gonadotropiny – GnRH, małe dawki glukokortykosteroidów, doustne środki antykoncepcyjne – DTA).

Duże nadzieje terapeutyczne związane z inhibitorami 5 α -reduktazy (np. finasteryd) nie spełniły się – ta grupa leków nie jest obecnie stosowana w leczeniu trądziku u kobiet.

Badania laboratoryjne przed rozpoczęciem terapii winny obejmować oznaczenie we krwi: testosteronu (wolnego i całkowitego), siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS), 17-hydroksyprogesteronu oraz stosunku LH/FSH.

Oznaczenia te należy wykonywać poza okresem owulacyjnym (najlepiej w trakcie miesiączki). Pamiętać należy, że podstawowym celem terapii hormonalnej jest zmniejszenie produkcji łój przez sebocyty. Ponieważ jest to tylko jeden z czynników patogenetycznych trądziku, terapię tę łączy się zazwyczaj z innymi typami leczenia (niehormonalnego) [20].

Dwuskładnikowa tabletki antykoncepcyjna

Dla większości kobiet terapię hormonalną trądziku stanowić powinna dwuskładnikowa, estrogenowo-progestagenowa tabletki antykoncepcyjna (DTA). Składowa estrogenowa DTA (etynyloestradiol, mestranol lub estradiol) ma duży potencjał w redukowaniu nadmiaru androgenów, obniżając (już w pierwszych miesiącach stosowania) zarówno stężenia wolnego testosteronu, dehydrotestosteronu, androstendionu, DHEAS, jak i powodując wzrost stężeń SHBG (co zmniejsza biologiczną aktywność androgenów) [23].

Progestageny mają różny wpływ na skórę i jej przydatki, a wynika to z ich zróżnicowanego profilu farmakologicznego. Steroidy te wykazują bowiem różne powinowactwo do receptorów: estrogenowego, androgenowego, gluko- i mineralokortykoidowego. Różnice te mogą przekładać się na różny profil ich klinicznego działania, z potencjalnymi długoterminowymi implikacjami dla zdrowia pacjentek [24]. W przypadku skóry (i trądziku) zasadnicze znaczenie ma aktywność dotycząca receptorów androgenowych – stopień androgenności progestagenów, ewentualnie ich działanie antyandrogenne, co jest tu

szczególnie pożądane. Powyższe cechy posiadają progestageny 4. generacji (zsyntetyzowane i wprowadzone do terapii w ostatnich dwóch dekadach), bez powinowactwa do receptora estrogenowego i androgenowego, o profilu zbliżonym do naturalnego progesteronu. Należą do nich dienogest, nestoron, octan nomegestrolu, drospirenon, trimegeston.

Skuteczność stosowania DTA w leczeniu trądziku

Lekiem pierwszego rzutu jest obecnie DTA z octanem cyproteronu (35µg EE + 2mg CA, ang. *cyproterone acetate*), syntetycznym progestagenem o silnym działaniu antyandrogennym, który wypiera testosteron i DHT z receptorów w tkankach obwodowych (np. w skórze), hamuje przekształcanie DHEA w androstendion (przez β-dehydrogenazę hydroksysteroidową). Jego działanie ośrodkowe (via podwzgórze) hamuje wytwarzanie gonadotropin przysadkowych. EE/CPA zmniejsza produkcję toju o ok. 30% oraz działa komedolitycznie.

Dwa główne wskazania do stosowania to:

- 1) nieskuteczna próba antybiotykoterapii w średnio ciężkim trądziku grudkowo-krostkowym oraz
- 2) miernie nasilony trądzik nieodpowiadający na terapię miejscową [25].

W przypadku EE/CPA trzeba jednak pamiętać o ryzyku powikłań związanych z jego stosowaniem, co implikuje długość terapii – większe niż w przypadku innych DTA ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych sprawia, że EE/CPA nie jest zalecany jako samodzielny środek antykoncepcyjny, a jego stosowanie należy zaprzestać po 3-4 cyklach od całkowitego ustąpienia zmian trądzikowych (lub innych objawów hiperandrogenizmu). Przeciwwskazaniem do stosowania tej DTA jest nie tylko czynny proces zakrzepowo-zatorowy, ale (m. in.) również rodzinny wywiad w kierunku VTE oraz występowanie idiopatycznej VTE – należy pamiętać, że kobiety z ciężką postacią trądziku i/lub z hirsutyzmem mają zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [26, 27].

W wieloośrodkowym badaniu, kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą, na dużej grupie kobiet (n=1326) porównano skuteczność dwóch preparatów antykoncepcyjnych z różnymi progestagenami – zawierających odpowiednio octan cyproteronu (35µg EE + 2mg CPA) i dienogest (30µg EE + 2mg DNG) – w leczeniu łagodnej i umiarkowanej postaci (tj. grudkowo-krostkowej) trądziku. Zmiany trądzikowe oceniano w oparciu o *Investigator Global Assessment* (liczba i odsetek zmian zapalnych na skórze od początku terapii do 6. cyklu leczenia).

Skuteczność EE/DNG (DTA z progestagenem o wyraźnym antyandrogennym działaniu) była równorzędna ze skutecznością „sztandarowego” EE/CPA: współczynnik poprawy zmian zapalnych wyniósł odpowiednio:

- 65,6+/-29,9% dla EE/DNG,
 - 64,6+/-3,2% dla EE/CPA (w grupie *placebo*: 49,4+/-41%);
- dla wszystkich zmian zapalnych współczynniki poprawy wyniosły:

- 54,7+/-23,6% dla EE/DNG,
 - 53,6+/-26,3% dla EE/CPA
- (w grupie *placebo*: 39,4+/-33,6%).

Szczególnie korzystnie DTA z DNG wypadła w kategorii poprawa zmian trądzikowych na twarzy (co dla kobiet jest kluczowe) – odsetek poprawy wyniósł bowiem 91,9% dla EE/DNG, 90,2% dla EE/CPA i 76,2% dla *placebo*. Będąc równie skutecznym jak EE/CPA, DTA z dienogestem to poważna opcja w leczeniu łagodnych oraz średnio nasilonych postaci trądziku dla kobiet szukających antykoncepcji [28]. Dla EE/DNG zaowocowało to w naszym kraju unikalnym (wśród tabletek antykoncepcyjnych) statusem rejestracyjnym dotyczącym leczenia średnio nasilonych postaci trądziku.

U kobiet z PCOS (i cechami hiperandrogenizmu) DTA złożona z 30mcg EE + 3mg drospirononu (DRSP) powoduje spadek stężenia testosteronu z jednoczesnym wzrostem stężenia SHBG w surowicy krwi [29]. Przekłada się to na korzystny wpływ DTA z DRSP na umiarkowanie nasilone objawy trądzikowe, co obserwuje się już po 6 miesiącach stosowania, również w przypadku tabletek z niską, 20 mikrogramową dawką EE [30].

Kompleksowość działania DTA

Leczenie zmian trądzikowych skóry to nie jedyny skutek stosowania DTA. DTA działa kompleksowo, dając poza efektem antykoncepcyjnym, szereg (pobocznych) korzystnych efektów leczniczych, do których należą [31-33]:

- 1) regulacja cyklu miesięczkowego (przywrócenie regularności krwawień miesięczkowych, zmniejszenie obfitości krwawień i związanej z tym niedokrwistości z niedoboru żelaza),
- 2) eliminowanie dolegliwości zespołu napięcia przedmiesiączkowego,
- 3) leczenie objawów wypadowych w okresie perimenopauzy,
- 4) leczenie bolesnego miesięczkowania (*dysmenorrhoea*),
- 5) leczenie endometriozy,
- 6) zwiększanie gęstości mineralnej kości (zapobieganie i leczenie osteopenii i osteoporozy u kobiet z niedoborami estrogenów),
- 7) zmniejszanie częstości PID,
- 8) redukcja występowania czynnościowych torbieli jajników,
- 9) redukcja występowania włókniakomięśniaków macicy,
- 10) mniejsza częstość ciąż pozamacicznych,
- 11) redukcja częstości mastopatii (w tym mastalgii, włókniakogrzczolaków lub przewlekłych zmian torbielowych sutka),
- 12) redukcja ryzyka niektórych nowotworów (rak *endometrium*, raka jajnika, rak jelita grubego) oraz
- 13) korzystny wpływ na inne objawy hiperandrogenizmu (np. hirsutyzm).

Objawy uboczne DTA

Należy zawsze pamiętać o potencjalnych objawach ubocznych i przeciwwskazaniach do tej terapii, gdyż szczególnie w przypadku trądziku, jest to leczenie długotrwałe. Najczęstsze objawy uboczne związane ze stosowaniem DTA, takie jak np. tkliwość i bóle sutków, zmniejszone *libido*, nudności, wymioty, zmiany masy ciała, czy bóle głowy nie zagrażają życiu pacjentek i mogą być przejściowe.

Najgroźniejszymi powikłaniami DTA (na szczęście rzadkimi) są natomiast te związane z układem krążenia i powstawaniem zakrzepów i zatorów (udary mózgu, zawały serca, VTE).

Szereg niekorzystnych efektów metabolicznych (m.in. niekorzystny wpływ na lipidogram, gospodarkę węglowodanową, ciśnienie tętnicze krwi) można natomiast zredukować poprzez odpowiedni dobór komponenty progestagennej np. osłabienie tolerancji glukozy zostało wyeliminowane przez wprowadzenie progestagenów trzeciej generacji.

Niekorzystnym jest również wzrost ryzyka raka sutka oraz raka wątroby podczas doustnej antykoncepcji [34]

Podsumowanie

DTA to ważny element hormonalnego leczenia trądziku u kobiet w okresie rozrodczym.

Jest to terapia skuteczna i bezpieczna przy wykluczeniu takich czynników ryzyka, jak otyłość, palenie tytoniu oraz nadciśnienie tętnicze. Ważne jest, aby pamiętać o doborze właściwego progestagenu, np. dienogestu z szerokim spektrum dodatkowych działań pozaantykoncepcyjnych. To kompleksowe działanie DTA winno być w pełni wykorzystywane w codziennej praktyce każdego ginekologa.

Żaden z członków panelu ekspertów nie zgłasza konfliktu interesów w związku z powstaniem niniejszego opracowania.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na wskazany temat na dzień przeprowadzenia przeglądu piśmiennictwa. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Piśmiennictwo

1. Kligman A. The treatment of acne with topical retinoids: one men's opinions. *J Am Acad Dermatol*. 1997, 11, 92-95.
2. Sugisaki H, Yamanaka K, Kakeda M, [et al.]. Increased interferon-gamma, interleukin-12p40 and IL-8 production in *Propionibacterium acnes*-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease. *J Dermatol Sci*. 2009, 55, 47-52.
3. Zaidi Z. Dispelling the myths and misconceptions of acne. *J Pak Med Assoc*. 2009, 5, 264-265.
4. Sobjanek M, Zabłotna M, Sokołowska-Wojdyło M, [i wsp.]. Czynniki genetyczne w etiopatogenezie trądziku pospolitego. *Post Dermatol Alergol*. 2007, 24, 183-187.
5. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Odmienności kliniczne i leczenie trądziku zwykłego u dorosłych kobiet – badanie pilotażowe. *Post Dermatol Alergol*. 2006, 23, 258-262.

6. Marcason W. Milk consumption and acne – is there a link? *J Am Diet Assoc*. 2010, 110, 152.
7. Pawin H, Beylot C, Chivot M, [et al.]. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol*. 2004, 14, 4-12.
8. Lee W, Jung H, Chi S, [et al.]. Effect of dihydrotestosterone on the upregulation of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res*. 2009, 12, 367-374.
9. Ramos-e-Silva M, Carneiro S. Acne vulgaris: review and guidelines. *Deramtol Nurs*. 2009, 2, 63-68.
10. Bhamri S, Del Rosso J, Bhamri A. Pathogenesis of acne vulgaris: recent advances. *J Drugs Dermatol*. 2009, 8, 615-618.
11. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Czynniki hormonalne w etiologii trądziku pospolitego. *Pol Merk Lek*. 2004, 16, 490-492.
12. Thiboutot D, Gilliland B, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol*. 1999, 135, 1041-1045.
13. Wolska H, Langner A, Stąpór W. Zasady diagnostyki i optymalnego leczenia trądziku pospolitego (acne vulgaris). *Medipress*. 1997, 4, 2-12.
14. Zoubolis C, Seltmann H, Hiroi N, [et al.]. Corticotropin-releasing hormone; an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002, 99, 7148-7153.
15. Webster G, Rawlings A. Trądzik. Diagnostyka i leczenie. Lublin: Czelej; 2009.
16. Ahsan M, Urano Y, Kato S, [et al.]. Immunohistochemical localisation of thyroid hormone nuclear receptors in human hair follicles and in vitro effect of L-triiodothyronine on cultured cells of hair follicles and skin. *J Med Invest*. 1998, 44, 179-184.
17. Böhm M, Schiller M, Brzoska T, Ständer S. Expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes in vitro and in situ. *J Invest Dermatol*. 2002, 118, 533-539.
18. Zouboulis CC, Korge B, Akamatsu H, et al. Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J Invest Dermatol*. 1991, 96, 792-797.
19. Knochenhauer E, Key T, Kahsar-Miller M, [et al.]. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, 83, 3078-3082.
20. Azziz R, Sanchez A, Knochenhauer E, [et al.]. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004, 89, 453-462.
21. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, [et al.]. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003, 49, Suppl. 1, S1-S37.
22. Shaw J. Anti-androgen and hormonal treatment of acne. *Dermatol Clin*. 1996, 14, 803-811.
23. White T, Jain J, Stanczyk F. Effect of oral versus transdermal steroidal contraceptives on androgenic markers. *Am J Obstet Gynecol*. 2005, 192, 2055-2059.
24. Simoncini T, Genazzani A. A review of the cardiovascular and breast actions of drospirenone in preclinical studies. *Climacteric*. 2010, 13, 22-33.
25. Shaw J. Anti-androgen and hormonal treatment of acne. *Dermatol Clin*. 1996, 14, 803-811.
26. Current problems in pharmacovigilance. *Medicines Control Agency*. 2002, 28, 7-12.
27. Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet*. 2001, 358, 1427-1429.
28. Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Gräser T. Efficacy of a combined oral contraceptive 0.030 mg ethinylestradiol/2mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception*. 2009, 79, 282-289.
29. Pehlivanov B, Mitkov M. Efficacy of an oral contraceptive containing drospirenone in the treatment of women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007, 12, 30-35.
30. Fenton C, Wellington K, Moen M, Robinson D. Drospirenone/ethinylestradiol 3mg/20microg (24/4 day regimen): a review of its use in contraception, premenstrual dysphoric disorder and moderate acne vulgaris. *Drugs*. 2007, 67, 1749-1765.
31. Burkman R, Schlesselman J, Ziemann M. Safety and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, 190, suppl. 4, S5-22.
32. Pertyński T, Stachowiak G. Niskodawkowa, dwuskładnikowa doustna antykoncepcja u kobiet w okresie pre- i okołomenopauzalnym. *Prz Menopauz*. 2006, 4, 257-264.
33. Rosenberg L, Palmer J, Zaubler A, [et al.]. A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol*. 1994, 139, 654-661.
34. Johnson K, Millard P. Oral contraceptives and breast cancer. *J Fam Pract*. 1996, 43, 340-341.
35. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol*. 2004, 22, 419-428.